



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CAMPUS II – AREIA-PB
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

YGOR MAIA NASCIMENTO

INSTABILIDADE DO INTERVALO QT EM CÃES DOENTES RENAI CRÔNICOS

**AREIA
2020**

YGOR MAIA NASCIMENTO

INSTABILIDADE DO INTERVALO QT EM CÃES DOENTES RENAI CRÔNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Profa. Dra. Erika Toledo da Fonseca.

Coorientador: Msc. Wilmer Alejandro Zamora Restan.

**AREIA
2020**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

N244i Nascimento, Ygor Maia.

Instabilidade do intervalo QT em cães doentes renais
crônicos / Ygor Maia Nascimento. - Areia, 2020.
42 f. : il.

Orientação: Erika Toledo Fonseca.

Coorientação: Wilmer Alejandro Zamora Restan.

Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Alterações eletrolíticas. 2. Arritmias
ventriculares. 3. Síndrome cardiorrenal. I. Fonseca,
Erika Toledo. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

YGOR MAIA NASCIMENTO

INSTABILIDADE DO INTERVALO QT EM CÃES DOENTES RENAIIS CRÔNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: 23 / 04 / 2020.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Erika Toledo da Fonseca.
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof^a. Dr^a. Ivia Carmem Talieri
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Médico Veterinário Francisco Charles dos Santos

Dedico aos meus pais, por sempre me apoiarem em tudo na minha vida e nunca medirem esforços em me ajudar perante os meus estudos e ao meu crescimento pessoal.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente queria agradecer a Deus, por conceder mais uma oportunidade aqui na Terra para evoluir como ser humano. Agradecer por tudo desde o meu nascimento e por todas as bênçãos.

Aos meus pais e minha irmã, que sempre me apoiam e incentivam todos os meus sonhos, agradeço pela minha criação e por tudo que me proporcionam. O meu amor por vocês é imensurável e agradeço sempre a Deus por ter me colocado em uma família tão maravilhosa.

A minha orientadora professora Erika Toledo da Fonseca, que além de professora, foi minha mentora na monitoria, ainda está sendo orientadora no nosso projeto de pesquisa e acima de tudo se tornou uma amiga que vou levar para o resto da minha vida. Professora, a senhora não sabe o quanto que a sua figura foi importante na minha trajetória na universidade, tive muitos aprendizados com você e sempre serei grato por tudo. Agradeço por sempre acreditar e confiar em mim.

A professora Simone Bopp, uma pessoa que eu tenho um carinho enorme e que me proporcionou bastantes oportunidades dentro da anestesiologia. A primeira pessoa que me apresentou a anestesiologia veterinária e tem grande parcela de eu ter me apaixonado por ela.

Aos residentes do Hospital Veterinário, que me proporcionaram momentos e aprendizados incríveis, lembrem-se que vocês influenciam os alunos muito mais do que imaginam, pessoas estas que me marcaram e que sempre terão meu carinho: Thaís Felix, Carla Fernanda, Maurílio Kennedy, Kathryn Nóbrega, Lídia Oliveira, Charles Santos, Jesus Cavalcante, Magda Fernandes, Daniela Fagundes, Kaliane Costa e Ismael Viegas.

A todos meus amigos e colegas que fiz laços de amizade nesse período de universidade, dentre estes laços tiveram alguns tão apertados que me fizeram me manter em pé e deixaram os momentos mais difíceis se tornarem muito mais leves, bem como felizes. Um imenso obrigado acompanhado de um abraço apertado para pessoas que se tornaram meus irmãos e sei que sempre irei contar: Alana Albuquerque, Lara Trovão e Ewerton Souza.

“Seja luz por onde você passar, voe bem alto e conquiste o mundo, mas nunca esqueça das suas origens.” - Ygor Maia Nascimento.

RESUMO

A doença renal crônica é uma patologia que cursa com diminuição da taxa de filtração glomerular e que acomete mais comumente cães geriátricos, podendo também atingir animais jovens. O funcionamento eficaz do coração por sua vez, está intimamente relacionado com os níveis séricos de eletrólitos. A síndrome cardiorrenal (SCR) é uma condição patológica que relaciona o rim e o coração, podendo ser apresentada tanto em fases agudas como em crônicas. O primeiro órgão afetado seja ele o coração ou rim, consegue perpetuar efeitos diretos e indiretos ao segundo órgão por meio de mecanismos neuro-hormonais e fisiopatológicos, caracterizando uma disfunção mútua. Assim, devido à estreita relação existente entre o rim e o coração e alterações cardiovasculares serem uma das causas de óbito em pacientes renais, o referido trabalho tem como objetivo identificar possíveis alterações no intervalo QT de cães doentes renais crônicos e correlacioná-los com achados bioquímicos. Foram utilizados um total de 19 cães, entre machos e fêmeas, de idades variadas, com ou sem raça definida, que foram alocados em dois grupos: Grupo Controle (C), de animais saudáveis, e Grupo Doentes Renais Crônicos (DRC). A variável IT foi maior no grupo DRC comparado ao grupo C. As concentrações séricas de creatinina e uréia do grupo DRC demonstraram-se maior do que as do grupo C, bem como as concentrações de PO_4^{3-} , K^+ e Ca^{++} . As correlações entre as concentrações de creatinina vs QTm, PO_4^{3-} vs QTv e PO_4^{3-} vs CIT, apresentaram-se positivas. As correlações negativas foram encontradas entre as concentrações de Na^+ vs LIT, além da concentração de K^+ vs LIT. Por fim pode-se concluir que, a instabilidade do intervalo QT é presente em cães com doença renal crônica, tornando-os fortes candidatos a desenvolverem arritmias ventriculares, as quais estão relacionadas com alterações eletrolíticas envolvendo PO_4^{3-} , Na^+ , K^+ .

Palavras-Chave: Alterações eletrolíticas. Arritmias ventriculares. Síndrome cardiorrenal.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a pathology that leads to a decrease in the glomerular filtration rate and that most commonly affects geriatric dogs and can also affect young animals. The effective functioning of the heart, in turn, is closely related to blood electrolytes. Cardiorenal syndrome (CRS) is a pathological condition that relates the kidney and the heart as the first affected organ, be it the heart or kidney, can perpetuate direct and indirect effects on the second organ, characterizing a mutual dysfunction. Thus, due to the close relationship between these organs and cardiovascular changes being one of the causes of death in renal patients, the present study aimed to identify possible changes in the QT interval of chronic kidney sick dogs and to correlate them with biochemical findings. A total of 19 dogs, between males and females, of varying ages, with or without defined breed, were used and were allocated into two groups: Control Group (C), of healthy animals, and Group of Chronic Kidney Patients (CKD). Total instability (IT) was greater in the CKD group compared to the C group. The serum concentrations of creatine and urea in the CKD group proved to be higher than those in the C group, as well as the concentrations of PO₄⁻, K⁺, and Ca⁺⁺. The correlations between creatinine concentrations vs QT_m, PO₄⁻ vs QT_v and PO₄⁻ vs CIT, were positive in the CKD group. Negative correlations were found between the concentrations of Na⁺ vs LIT, in addition to the concentration of K⁺ vs LIT in the CKD group. In group C, there was no significant correlation between biochemical variables and QT interval instability indices. Finally, it can be concluded that the instability of the QT interval is present in dogs with chronic kidney disease, which are strong candidates for developing ventricular arrhythmias and that these arrhythmias are related to electrolyte changes involving PO₄⁻, Na⁺, K⁺.

Keywords: Cardiorenal syndrome. Electrolyte changes. Ventricular arrhythmias.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Fig.1. – Box plots representando as medianas, intervalos interquartis e amplitude de **(A)** QT médio, **(B)** QT variância, **(C)** instabilidade a longo prazo, **(D)** instabilidade a curto prazo e **(E)** instabilidade total em cães com doença renal crônica (DRC) e animais controle (C). Outliers são mostrados. * $P < 0,05$ 29
- Fig.2. – Box plots representando as medianas, intervalos interquartis e amplitude de **(A)** QT médio, **(B)** QT variância, **(C)** instabilidade a longo prazo, **(D)** instabilidade a curto prazo e **(E)** instabilidade total em cães com doença renal crônica (DRC) e animais controle (C). Resultados calculados a partir de intervalos QT corrigidos pela frequência cardíaca. Outliers são mostrados. * $P < 0,05$ 30
- Fig.3. – Box plots representando as medianas, intervalos interquartis e amplitude de **(A)** concentração sérica da creatinina, **(B)** concentração sérica de uréia, **(C)** concentração sérica de fósforo (PO_4^-), **(D)** concentração sérica de potássio (K^+), **(E)** concentração sérica do sódio (Na^+), **(F)** concentração sérica de cálcio total (Ca^{++}). * $P < 0,05$ 31
- Fig.4. – Gráficos correspondentes as correlações entre os parâmetros bioquímicos com as variáveis da instabilidade do intervalo QT do grupo DRC. **(A)** concentração de creatinina e o QTm. **(B)** concentração de (PO_4^-) e CIT. **(C)** concentração de (PO_4^-), e QTv(c) 32

LISTA DE TABELAS

Quadro 1. –	Correlação dos parâmetros bioquímicos com a instabilidade do	
	intervalo QT.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C	Grupo controle
Ca ⁺⁺	Cálcio
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
Cg	Centro de gravidade
CTI	Instabilidade a curto prazo
CTI(c)	Instabilidade a curto prazo corrigido
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
IRIS	International Renal Interest Society
IT	Instabilidade total
IT(c)	Instabilidade total corrigida
K ⁺	Potássio
LTI	Instabilidade a longo prazo
LTI (c)	Instabilidade a longo prazo corrigida
mm/segundo	Milímetro por segundo
mmol/L	Milimol por litro
ms	Milisegundo
Na ⁺	Sódio
PB	Paraíba
PO ₄ ³⁻	Fosfato
QT(c)	QT corrigido
QTm	Média do QT
QTm(c)	Média do QT corrigida
QTv	Variação do QT
QTv(c)	Variação do QT corrigida
RN	Rio Grande do Norte
SCR	Síndrome cardiorrenal
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
Vs	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

θ	Teta
$<$	Menor que
$>$	Maior que
$=$	Igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
2.1	Análise estatística.....	16
3	RESULTADOS.....	18
4	DISCUSSÃO	19
5	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24
	ANEXO 1 – LISTA DE QUADROS E FIGURAS.....	29
	ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA PESQUISA VETERINÁRIA	
	BRASILEIRA.....	35

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade de maior ocorrência em pacientes geriátricos. Caracteriza-se por um dano no rim que se prolonga por um tempo mínimo de três meses, ocorrendo uma perda de massa funcional e/ou estrutural do órgão de forma definitiva e irreversível, podendo gerar uma possível diminuição na taxa de filtração glomerular em relação ao seu funcionamento fisiológico (Polzin et al. 2011, Bartges, 2012). O estadiamento da DRC é composto por quatro classificações conforme a International Renal Interest Society (IRIS 2019 staging CKD), onde o primeiro estágio é o mais brando e difícil de ser reconhecido, podendo a enfermidade progredir até o último estágio, sendo este o mais severo (Polzin et al. 2011). Segundo McGrotty (2008) algumas alterações laboratoriais podem ser evidenciadas por consequência da DRC, dentre elas: anemia não regenerativa, diminuição da proteína no sangue, alterações eletrolíticas, acidose metabólica e aumento de uréia/creatinina.

O coração possui uma íntima relação com eletrólitos que colaboram para a sua fisiologia e funcionamento (Chen et. al. 2013), sendo o sódio, potássio e cálcio os íons mais relevantes para a formação do potencial de membrana das células cardíacas (Mohrman & Heller 2011). Os fluxos destes eletrólitos fazem com que o potencial de ação se distribua de um miócito excitado para um não-excitado, proporcionando a perpetuação de um evento elétrico e assim gerando uma ação de contratilidade eficaz do coração (Stephenson 2004, Gilmour-junior 2017).

A eletrocardiografia é um método para determinar a atividade elétrica do coração (Gava et al. 2011). O traçado eletrocardiográfico é constituído através das ondas P – QRS – T, onde a onda P representa a despolarização dos átrios, o complexo QRS expressa a despolarização dos ventrículos e a onda T retrata a repolarização ventricular (Ferreira et al. 1998, Martin 2010, Filippi 2011, Souza 2017). Assim o intervalo QT representa a função ventricular o qual pode ser modificado por alterações de despolarização ou repolarização (Brüler et al. 2018). Os fatores mais comuns que podem alterar o intervalo QT incluem doenças cardiovasculares, doença renal, fármacos e alterações eletrolíticas (Surawicz 1987, Goodwin 2005, Souza 2017). O índice da instabilidade do intervalo QT é um modelo matemático que mensura a variação deste intervalo a cada batimento cardíaco, que está relacionada com aspectos de um gráfico chamado Poincaré, onde este retrata o comportamento dos intervalos a cada batimento de forma dinâmica. Neste tipo de gráfico, a

largura representa uma medida da instabilidade de curto prazo (CTI), o comprimento significa uma medida de instabilidade a longo prazo (LTI) e uma medida que depende de ambos, chamada de instabilidade total (IT) (Brennan, Palaniswami, & Kamen, 2002, Van der Linde et al. 2005). Dessa forma, o índice da instabilidade do intervalo QT é um recurso que quantifica a variação no tempo de repolarização cardíaca (Brennan, Palaniswami, & Kamen, 2002, Van der Linde et al. 2005).

A síndrome cardiorrenal (SCR) é uma condição patológica que relaciona o rim e o coração, podendo ser apresentada tanto em fases agudas como em crônicas. O primeiro órgão afetado seja ele o coração ou rim, consegue perpetuar efeitos diretos e indiretos ao segundo órgão por meio de mecanismos neuro-hormonais e fisiopatológicos, caracterizando uma disfunção mútua (Ronco et al. 2008, Alves 2013). Em um trabalho realizado em humanos com doença renal crônica, observou-se que o prognóstico destes pacientes é afetado por anormalidades cardíacas onde, muitas vezes esses pacientes morrem antes de começar o procedimento de hemodiálise, devido a causas relacionadas ao coração (Keith et al. 2004, Yoda et al. 2012). Assim, devido à estreita relação existente entre o rim e o coração e alterações cardiovasculares serem uma das causas de óbito em pacientes renais, o referido trabalho tem como objetivo identificar possíveis alterações no intervalo QT de cães doentes renais crônicos e correlacioná-los com achados bioquímicos. Desta forma auxiliando o médico veterinário quanto ao prognóstico e conduta terapêutica de cães com a doença renal crônica.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi certificado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA-UFPB) com o número 7989060519.

Foram utilizados um total de 19 cães, entre machos e fêmeas, de idades variadas, com ou sem raça definida que foram alocados em dois grupos: o Grupo Controle (C) de animais saudáveis e o Grupo Doentes Renais Crônicos (DRC). O grupo C contou com 9 animais, sendo 5 fêmeas e 4 machos, provenientes do Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB)-Areia. Para compor este grupo os animais passaram por anamnese (para certificar-se que não fizeram uso de nenhum medicamento por pelo menos 15 dias), exame físico, exame bioquímico e hemograma. O grupo DRC contou com 10 animais (4 fêmeas e 6 machos) que se encontravam em diferentes estágios de acometimento da enfermidade. Para este grupo selecionou-se animais doentes há pelo menos três meses, provenientes de Clínicas Veterinárias particulares de Natal-RN que monitoravam os pacientes por meio de exames bioquímicos seriados, urinálise e ultrassonografia periódicas.

As amostras sanguíneas (colhidas da veia cefálica ou veia jugular) foram acondicionadas em tubos de vidro para obtenção do soro e posteriormente foram submetidas à análises bioquímicas para a obtenção das concentrações séricas de uréia, creatinina, sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{++}) e fosfato (PO_4^{3-}). As análises sanguíneas foram processadas em um laboratório particular de patologia clínica na cidade de Campina Grande-PB, com exceção da dosagem de Na^+ , K^+ e Ca^{++} do grupo C, que foram realizadas através da avaliação hemogasométrica por meio do aparelho Stat Profile Prime (Nova biomedical, Brasil) do Hospital Veterinário da UFPB/Areia.

Os traçados eletrocardiográficos foram provenientes do aparelho de eletrocardiograma (ECG) da marca TEB com velocidade de 50 mm/segundo e calibrado para um centímetro correspondente a um milivolt. Para tanto, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito e os eletrodos colocados na superfície da pele na região axilar (direita e esquerda), na região inguinal (direita e esquerda), um na região ventral do lado direito do tórax, dois na região ventromedial do lado esquerdo tórax e um na região dorsal do tórax próximo a sexta e sétima vértebras torácicas, fazendo-se o uso de álcool em todas as regiões. O ECG foi realizado durante cinco minutos consecutivos.

A medição de todos os intervalos QT foi realizada por um único avaliador o qual desconhecia as condições clínicas do paciente. A derivação II do ECG foi levada em consideração para se obter 50 intervalos QT consecutivos de origem sinusal para cada cão.

Posteriormente os dados QT sofreram correção para frequência cardíaca utilizando a seguinte equação $QT(c): QT/(FC)^{2/3}$. Assim, para calcular a média do QT (QTm) e a sua variação (QTV), levou-se em consideração os intervalos QT não-corrigidos e corrigidos (QTm(c) e QTV(c)). O mesmo serve para as variáveis de Instabilidade. Através da técnica de Van der Linde et al (2005), foram calculados a instabilidade total (IT), a instabilidade a curto prazo (CTI) e a instabilidade a longo prazo (LTI) dos intervalos QT não corrigidos e corrigidos (LTI(c), CTI(c) e IT(c)) de cada animal. Os cálculos destes índices basearam-se nas seguintes equações:

$$\begin{aligned}
 TI_n &= \sqrt{((cg(x) - QT_n)^2 + (cg(y) - QT_{n+1})^2)} \\
 TI &= M(TI_n) \\
 LTI_n &= |Rcg(x) - ((\cos \theta \times QT_{n+1}) - (\sin \theta \times QT_n))| \\
 LTI &= M(LTI_n) \\
 STI_n &= |Rcg(y) - ((\sin \theta \times QT_{n+1}) - (\cos \theta \times QT_n))| \\
 STI &= M(STI_n)
 \end{aligned}$$

Onde M corresponde à mediana dos espaços dos 50 pontos de dados para o centro de gravidade (cg) no cluster de dados, Rcg significa os centros girados e $\theta = 45$. Estas variáveis foram previamente adquiridas perante as seguintes fórmulas:

$$\begin{aligned}
 cg(x) &= \sum_{i=m}^{m+49} (QT_i)/50 \\
 cg(y) &= \sum_{i=m+1}^{m+50} (QT_i)/50 \\
 Rcg(x) &= (\cos \theta \times cg(x)) \\
 &\quad - (\sin \theta \times cg(y)) \\
 Rcg(y) &= (\sin \theta \times cg(x)) \\
 &\quad + (\cos \theta \times cg(y)).
 \end{aligned}$$

2.1 Análise estatística

Os resultados dos parâmetros estudados foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro Wilk. Quando os parâmetros obtiveram distribuição normal foi utilizado o test T com posterior teste de Tukey. Por outro lado, quando os parâmetros não tinham uma distribuição normal foi realizado o teste de Mann-Whitney Rank Sum test. Além disso, foi realizada a Correlação do *Pearson*, para determinar a associação ente as variáveis da instabilidade do intervalo QT com os parâmetros bioquímicos e as concentrações de eletrólitos. Assim, as

análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa Sigma plot (v12), observando-se o nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

As variáveis QTv, QTm, LTI e CTI não evidenciaram diferença significativa entre o grupo C e grupo DRC ($P > 0,05$). Por outro lado, a variável IT foi maior no grupo DRC comparado ao grupo C ($P = 0,042$) (Fig.1). Os dados dos intervalos QT corrigidos pela frequência cardíaca (FC) (Fig.2), mostraram diferença estatística na IT(c) ($P = 0,045$), sendo maior nos animais do DRC quando comparados com os animais do grupo C.

As concentrações séricas de creatinina e uréia do DRC demonstraram-se maior do que as do grupo C ($P < 0,001$ e $P = 0,003$, respectivamente) . O PO_4^{3-} ($P = 0,028$) bem como as concentrações de Na^+ , ($P = 0,01$), K^+ ($P < 0,001$) e Ca^{++} ($P = 0,002$) foram maiores nos animais do grupo DRC quando comparados com o grupo C. Estes dados podem ser observados na Fig.3.

As correlações entre as variáveis bioquímicas e da instabilidade do intervalo QT do grupo C não resultaram significância, ao contrário do grupo DRC, onde os valores estão descritos na tabela 1. As correlações entre as concentrações de creatinina *vs* QTm, PO_4^{3-} *vs* QTv e PO_4^{3-} *vs* CIT, apresentaram-se positivas (Fig.4). Correlações negativas foram encontradas entre as concentrações de Na^+ *vs* LIT, além da concentração de K^+ *vs* LIT ($P < 0,05$) (Fig.5).

4 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a instabilidade do intervalo QT em animais com DRC. De acordo com os dados, a maior parte das variáveis do intervalo QT mensuradas não se diferenciaram entre os grupos analisados, porém a variável IT apresentou-se superior no grupo DRC. Este achado demonstra que a DRC leva a alterações da função ventricular nestes cães. Além disso, com relação às análises bioquímicas, todos os parâmetros avaliados mostraram-se elevados no grupo DRC, apresentando correlação com as variáveis do intervalo QT, sendo elas: PO_4^{3-} vs QTv, PO_4^{3-} vs CIT, Na^+ vs LIT e K^+ vs LIT e, portanto, predispondo os pacientes DRC à disfunção ventricular.

No presente trabalho os parâmetros QTv e QTm não diferiram entre os grupos estudados. Resultados semelhantes foram encontrados por Cruz et al. (2017) quando estudaram animais em estágios iniciais e avançados da DRC. Por outro lado, anormalidades cardíacas como arritmia, hipóxia do miocárdio e aumento do prolongamento do intervalo QT foram identificados em quadros mais graves de DRC (Yoda et al. 2012, Cruz et al. 2017), inferindo portanto que os animais do grupo DRC provavelmente poderiam apresentar alterações mais expressivas destes parâmetros se estivessem em estágios mais avançados da doença.

Alguns métodos utilizados para determinar alterações no intervalo QT em pacientes humanos com DRC, demonstrou que pacientes com doença renal têm maior variabilidade do intervalo QT comparados com pessoas hígdas (Johansson et al. 2004, Gao et al. 2005). Esse achado é importante, dado que a instabilidade da repolarização do miocárdio, refletida pelo índice de variabilidade do QT pode predispor à arritmia ventricular e morte súbita (Johansson et al, 2004). Outro estudo em humanos com doença renal crônica demonstrou que a doença pode provocar modificações na dispersão do intervalo QT em pacientes urêmicos (Stewart et al. 2005), dessa maneira o presente estudo identificou a variável IT do intervalo QT aumentada no grupo DRC.

Nosso estudo demonstrou que os pacientes com DRC apresentaram aumentos da IT. Esta alteração reflete a influência não apenas pelo comprimento, mas também pela largura dos intervalos QT com a distância ao centro de gravidade (Van der Linde et al. 2005), demonstrando que a IT a partir do batimento a batimento do intervalo QT pode ser detectada com segurança em pacientes com DRC. Este dado se apresenta como um indicador de distúrbios de repolarização em animais com DRC sem alterações no eletrocardiograma convencional. Apesar de um estudo anterior mostrar a existência da instabilidade e o aumento

do intervalo QT em pacientes com doença valvar mitral (Bruller et al. 2008), este é o primeiro trabalho a reportar essa alteração em cães com DRC. A CIT e LIT não apresentaram diferença entre os grupos, talvez pela falta de clarificação dos animais do grupo DRC assim como o baixo número de animais no grupo DRC. Sendo assim, mais estudos são necessários, utilizando um maior número de animais com DRC.

As concentrações séricas de uréia e creatinina observadas no grupo DRC indicam um quadro de azotemia o que sugere a existência de um comprometimento renal superior a 60% (Barrak 2013). Este quadro é observado em animais a partir do II estágio da DRC, de acordo com o estadiamento proposto pela International Renal Interest Society (IRIS 2019 staging CKD), podendo, com o avançar da enfermidade, transformar-se num quadro de uremia (Bartges 2012).

Pacientes com doenças renais crônicas podem comumente apresentar níveis séricos de sódio em sua normalidade, porém os dados do presente estudo demonstraram aumento deste parâmetro, o qual pode ser justificado pela contração intravascular do volume presente que gera uma retenção de sódio (Bartges 2012). Resultados semelhantes foram encontrados por Martínez & Carvalho (2010) que constataram que cães nos últimos estadiamentos da DRC apresentaram valores inferiores da concentração sérica do sódio quando comparados com o grupo controle e o grupo de animais nos estágios iniciais da DRC.

Segundo Martínez & Carvalho (2010) não houve diferença significativa da concentração sérica de potássio entre os animais que apresentaram DRC comparados aos animais saudáveis. Contudo, os dados obtidos na avaliação dos animais do presente experimento demonstraram a presença de diferença significativa do mesmo parâmetro, o que pode ser explicado pela redução da taxa de filtração glomerular, promovendo retenção de potássio e assim elevando os níveis séricos deste mineral. Isto ocorre com maior probabilidade no último estágio da DRC, já que no percurso inicial desta enfermidade normalmente encontra-se hipocalcemia em virtude de maiores perdas urinárias, ingestão incorreta de potássio e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Polzin 2011).

Em quadros de azotemia é frequente a existência da elevada concentração de fósforo na corrente sanguínea, uma vez que os aumentos dos níveis séricos de nitrogênio e uréia são proporcionais aos do fósforo na doença renal crônica (Polzin, 2010). Assim, a diferença significativa da concentração sérica de fósforo encontrada entre os grupos deste trabalho se assemelham aos achados encontrados em outros estudos (Sonu et al. 2019, Kojika 2006), e podem ser justificados devido ao sistema urinário ser a via mais importante para excreção do fósforo e este encontrar-se debilitado (Polzin, 2010).

No presente estudo o grupo DRC apresentou hipercalcemia com diferença significativa em relação ao grupo C, no que diz respeito às concentrações de cálcio total no sangue. Em um estudo realizado por Sonu et al. (2019) houve similaridade nos resultados diante dos níveis superiores dos cães doentes renais crônicos em relação aos sadios. Porém, Martínez & Carvalho (2010) constataram que não houve diferença significativa das concentrações de cálcio total entre os grupos estudados. Dessa forma, a hipercalcemia pode ser observada comumente no último estágio da DRC (Ross 2008), devido a ações do paratormônio em mobilizar cálcio, gerando possíveis deposições em órgãos dentre eles os rins, provocando mais perda de néfrons (Galvão 2010, Cruz 2016).

O presente estudo demonstrou uma correlação positiva entre os valores de creatinina e o QTm, inferindo que, quanto maior as consequências da evolução da doença renal crônica, maiores serão as probabilidades de alterações no intervalo QT, visto que a função renal afetada cronicamente pode comprometer o desempenho do coração (Yoda et al. 2012). Esta teoria corrobora com os estudos de Kantarci et al (2002) em pessoas com comprometimento renal avançado que realizavam hemodiálise e mostraram a dispersão do intervalo QT aumentada quando comparada com os indivíduos sadios.

A correlação positiva encontrada entre as concentrações séricas de fosfato e as variáveis QTV e CTI sugere uma relação proporcional entre elas, ou seja, quanto maior os níveis séricos de fosfato maiores serão as variações do intervalo QT e da instabilidade a curto prazo, sendo o contrário também verdadeiro. Resultados diferentes foram observados em pacientes que apresentaram o QTc aumentado e possuíam concentrações mais baixas de fósforo quando comparado aos que apresentaram esta variável dentro da normalidade (Nie et al. 2016). Apesar das interações eletrolíticas com o intervalo QT ainda não serem bem esclarecedoras (Hanton et al. 2007), sabe-se que os distúrbios eletrolíticos uma vez instaurados podem ocasionar ou propiciar surgimentos de arritmias (El-Sherif & Turitto 2011).

A literatura retrata que o sódio é um eletrólito que determina a fase 0 do potencial de ação, bem como a sua amplitude. Em casos de anormalidade das concentrações séricas desse cátion, o aumento da duração do potencial de ação pode ser notado em episódios de hipernatremia. Contudo, eventos de hiponatremia normalmente não possuem significado clínico provocados pelas suas ações eletrofisiológicas (El-Sherif & Turitto 2011). Dessa maneira, Hanton et al. (2007) constataram uma correlação negativa entre as concentrações de sódio e intervalo QT, validando o achado encontrado no trabalho onde foi observado o mesmo tipo de correlação entre os níveis séricos de Na^+ com uma variável da instabilidade do

intervalo QT, chamada de instabilidade a longo prazo (LTI). Todavia, as alterações eletrofisiológicas só são evidenciadas em relação ao sódio, quando suas concentrações se encontram bem distantes de seu valor de referência (Fisch 1973, Surawicz 1995, Hanton et al. 2017). A correlação negativa verificada entre as concentrações de potássio e LTI demonstram a essencialidade do potássio na formação do potencial elétrico de membrana em repouso (El-Sherif & Turitto 2011). Sherif et al. (2014) observaram que a cada elevação dos níveis de potássio no sangue em mmol/L pode gerar uma diminuição do intervalo QTc de 16ms. Dessa forma a literatura expõe que quadros de hipocalemia podem gerar um aumento de intervalo QT (Goodwin, 2005) e este, uma vez prologando, pode provocar uma taquicardia ventricular polimórfica, conhecida como torsade de pointes, sendo descrita sua presença no estágio terminal da doença renal (Genovesi et al. 2003, Drighil et al. 2007, Sohal et al. 2018). Mais estudos são necessários para confirmar os achados de nosso estudo em relação as alterações eletrolíticas e a instabilidade do intervalo QT.

5 CONCLUSÃO

Por fim pode-se concluir que, a instabilidade do intervalo QT é presente em cães com doença renal crônica, sendo estes fortes candidatos a desenvolverem arritmias ventriculares e que estas arritmias estão relacionadas com alterações eletrolíticas envolvendo PO_4^{3-} , Na^+ , K^+ . Dessa maneira, espera-se que os achados deste trabalho contribuam com o raciocínio clínico dos médicos veterinários no que diz respeito à interligação entre os sistemas do organismo, para assim aprimorar a conduta terapêutica, levando-se em consideração que a síndrome cardiorrenal pode ocorrer em pacientes com DRC. Apesar disto, sugere-se que novos trabalhos sejam realizados com um maior número de cães, levando em consideração o estadiamento da doença renal crônica, para comprovar possivelmente a relação da instabilidade do intervalo QT com o avanço da DRC em cães.

REFERÊNCIAS

- Alves R.P. 2013. Repercussões cardíacas da disfunção renal em pequenos animais. Trabalho de conclusão de curso, Universidade de Brasília, Brasília. 55p.
- Barrak M.P. 2013. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 43:1193-1208.
- Bartges J.W. 2012. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 42:669-692.
- Brennan M., Palaniswami M. & Kamen P.W. 2002. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *American Journal of Physiology Heart Circ Physiol.* 283:1873–1886.
- Brüler B. C., Jojima F.S., Dittrich G., Giannico A.T. & Sousa M.G. 2018. QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology.* 20(4): 254–266.
- Chen X., Tereshchenko L.G., Berger R.D. & Trayanova N.A. 2013. Arrhythmia Risk Stratification based on QT Interval Instability: An Intracardiac Electrocardiogram Study. *Heart Rhythm.* 10(6):875–880.
- Cruz D.C. 2016. Distúrbios ácido-base e eletrolíticos de cães e gatos com doença renal crônica. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 57p.
- Cruz F.A.C.S., Torres M.M., Poletto D., Mendonça A.J., Guimaraes L.D., Almeida A.B.P.F., Silva F.G. & Sousa V.R.F. 2017. Avaliação de peptídeo natriurético em cães doentes renais crônicos. *Pesq. Vet. Bras.* 37(11):1322-1326.
- Drighil A., Madias J.E., Benjelloun M., Kamoum H., Bennis A., Azzouzi L., Yazidi, A. & Ramdani, B. 2007. Changes in the QT intervals, QT dispersion, and amplitude of T waves after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 12:137–144.

El-Sherif N. & Turitto G. 2011. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiology Journal*. 18(3): 233-245.

Ferreira W.L., Souza R.C.A. & Camacho A.A. 1998. A eletrocardiografia na medicina veterinária. *Revista de Educação Continuada do CRMV-SP*. 1(1):54-57.

Filippi L.H. 2011. Eixo elétrico médio do complexo QRS, p.47-56. In: Filippi L.H. (Eds), *O eletrocardiograma na medicina veterinária*. 1ª ed. Roca, São Paulo.

Fisch C. 1973. Relationship of electrolyte disturbances to cardiac arrhythmias. *Circulation*. 47:408–419.

Galvão A.L.B., Borges J.C., Viera M.C., Ferreira G.S, Léga E. & Pinto M.L. 2010. Hipertensão arterial na doença renal crônica em pequenos animais: revisão de literatura. *Nucleus Animalium*. 2(1):41-52.

Gao S. A., Johansson M., Hammarén A., Nordberg M., & Friberg P. 2005. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity and temporal QT variability in end-stage renal disease and healthy subjects. *Clinical Autonomic Research*. 15(1):21-28.

Gava F.N., Paulino-junior D., Pereiraneto G.B., Pascon J.P.E., Sousa M.G., Chanpion T. & Camacho A.A. 2011. Eletrocardiografia computadorizada em cães da raça Beagle. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 63(2):317-321.

Genovesi S., Rivera R., Fabbrini P., Dossi C., Bonforte G., Mircoli L., Ferrari A.L., Stella A. & Stramba-Badiale M. 2003. Dynamic QT interval analysis in uraemic patients receiving chronic haemodialysis. *J Hypertens*. 21:1921–1926.

Gilmour-junior R.F. 2017. Eletrofisiologia do coração, p.293-303. In: Dukes W.O. (Eds), *Fisiologia dos animais domésticos*. 13ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Goodwin J.K. 2005. Eletrocardiografia, p.39-66. In: Tilley L.P. & Goodwin, J.K. (Eds), *Manual de cardiologia para cães e gatos*. 3ª ed. Roca. São Paulo.

- Johansson M., Gao S. A., Friberg P., Annerstedt M., Bergström G., Carlström J., Ivarsson T., Jensen G., Ljungman S., Mathillas O., Nielsen F.D. & Strombom U. 2004. Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure. *Clinical science*. 107(6):583-588.
- Hanton G., Yvon A., Provost J.P., Racaud A. & Doubovetzky M. 2007. Quantitative relationship between plasma potassium levels and QT interval in beagle dogs. *Laboratory animals*. 41:204–217.
- Kantarci G., Ozener C., Tokay S. Bihorac A. & Akoğlu E. 2002. QT dispersion in hemodialysis and CAPD patients. *Nephron*. 91:739–741.
- Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M, Brown J.B. & Smith D.H. 2004. Longitudinal followup and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 164:659–663.
- Kojika M.M., Lustoza M.D., Notomi M.K., Wirthl V.B.L., Mirandola R.S. & Hagiwara M.K. 2006. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. *J. Vet. Clin. Pathol*. 35:441-444.
- Martin M. 2010. Eletrocardiografia mais avançada, p.57-72. In: Martin M. (Eds), ECG de pequenos animais. 2ª ed. Revinter, Rio de Janeiro.
- Martínez P.P. & Carvalho M.B. 2010. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 30(10):868-876.
- Mcgroddy Y. 2008. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *Companion Animal Practice*. 30:502-507.
- Mohrman D.E & Heller L.J. 2011. Fisiologia cardiovascular. 6ª. ed. AMGH, Porto Alegre, p.48-68.
- Nie Y., Zou J., Liang Y., Shen B., Liu Z., Cao X., Chen X. & Ding X. 2016. Electrocardiographic Abnormalities and QTc Interval in Patients Undergoing Hemodialysis. *Plos one*, 11(5): e0155445.

Polzin D.J. 2011. Chronic kidney disease in small animals. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 41:15-30.

Polzin D.J. 2010. Chronic kidney disease, p. 1990-2021. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Textbook of veterinary internal medicine*. Saunders Elsevier, St Louis.

Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N. & Bellomo R. 2008. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 52(19):1527-1539.

Ross S. 2008. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats Proceedings. The 15th Congress of FAVA FAVA -OIE Joint Symposium on Emerging Diseases Bangkok, Thailand, p.89–93.

Sherif K.A., Abo-Salem E., Panikkath R., Nusrat M. & Tuncel M. 2014. Cardiac Repolarization Abnormalities Among Patients With Various Stages of Chronic Kidney Disease. *Clin Cardiol.* 37(7):417–421.

Sohal P.M., Goel A., Gupta D., Aslam N., Sandhu J., Sandhu J.S., John E.E. & Sharma D. 2018. Efeito da hemodiálise no intervalo QT corrigido e na dispersão QTc. *J. Nephrol.* 28(5):335–338.

Sonu A.K, Gharay G., Bangar Y., Angnihotri D. & Kumar T. 2019. Haemato-biochemical alterations in dogs suffering from chronic renal failure. *Indian J. Vet. Med.* 39(1):31-35.

Souza, A.L. 2017. Revisão bibliográfica do ecg e suas alterações. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 51p.

Stephenson R.B. 2004. Fisiologia cardiovascular. p. 181–217. In: Cunningham J.G. (Eds), *Tratado de fisiologia veterinária*. 3ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Stewart G.A., Gansevoort R.T., Mark P.B., Rooney E., Mcdonagh T.A., Dargie H.J., Stuart R., Rodger C. & Jardine A.G. 2005. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney International*. 67(1):217–226.

Surawicz B. 1995. The interrelationship of electrolyte abnormalities and arrhythmias, p.159-169. In: Mandel W.J. (Eds), *Cardiac Arrhythmias*. Lippincott, Philadelphia.

Surawicz B. 1987. The QT-interval and cardiac arrhythmias. *Annual Review of Medicine*. 38:81-90.

Yoda S., Nakanishi K., Tano A., Kasamaki Y., Kunimoto S., Matsumoto N., Sato Y. & Hirayama A. 2012. Stratification of cardiovascular events in patients at all stages of chronic kidney disease using myocardial perfusion SPECT. *J. Cardiol.* 60:377-382.

Van der Linde H., Van De Water A., Loots W., Van Deuren B., Lu H.R., Van Ammel K., Peeters M. & Gallacher D.J. 2005. A new method to calculate the beat-to-beat instability of QT duration in drug-induced long QT in anesthetized dogs. *J Pharmacol Toxicol.* 52:168-177.

ANEXO 1 – LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1. Correlação dos parâmetros bioquímicos com a instabilidade do intervalo QT.

Variáveis	Matriz de correlação				
	QTm	QTV	IT	LTI	CTI
(1) Ccr	0,56	0,00938	0,00188	0,33	0,00250
(2) Ur	0,0930	0,00983	0,0357	0,131	0,00173
(3) PO₄³⁻	0,00110	0,609	0,0467	0,0222	0,419
(4) Na⁺	0,147	0,127	0,184	0,591	0,000597
(5) K⁺	0,376	0,362	0,0516	0,410	0,171
(6) Ca⁺⁺	0,0754	0,190	0,101	0,0130	0,0901

Ccr= creatinina, Ur= uréia, PO₄³⁻= fosfato, Na⁺= sódio, K⁺= potássio, Ca⁺⁺= cálcio. QTm= média do intervalo QT. QTV=Variação do intervalo QT. IT= Instabilidade total. LTI=Instabilidade a longo prazo do intervalo QT. CTI= instabilidade a curto prazo do intervalo.

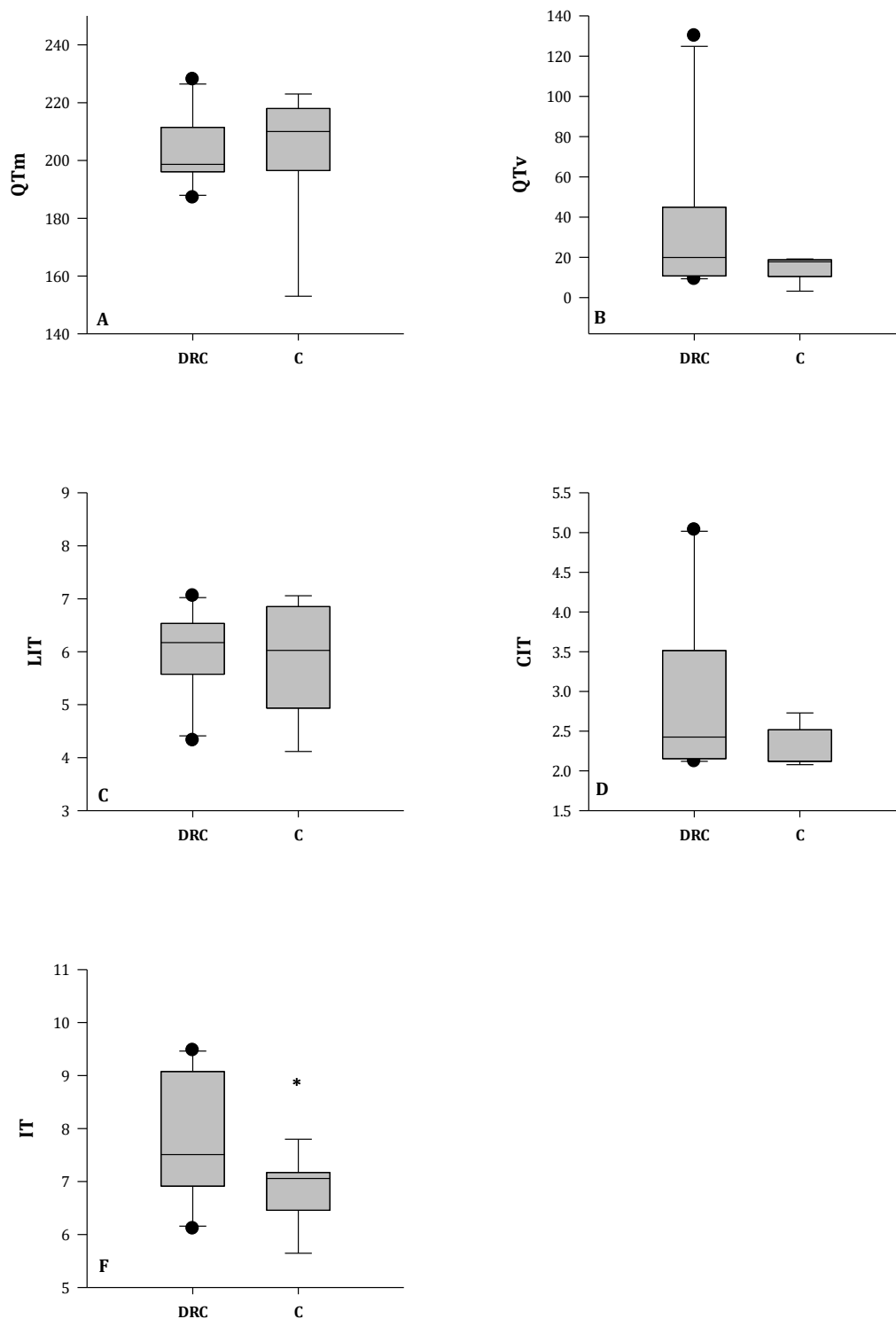


Fig.1. Box plots representando as medianas, intervalos interquartis e amplitude de (A) QT médio, (B) QT variância, (C) instabilidade a longo prazo, (D) instabilidade a curto prazo e (E) instabilidade total em cães com doença renal crônica (DRC) e animais controle (C). Outliers são mostrados. * $P < 0,05$.

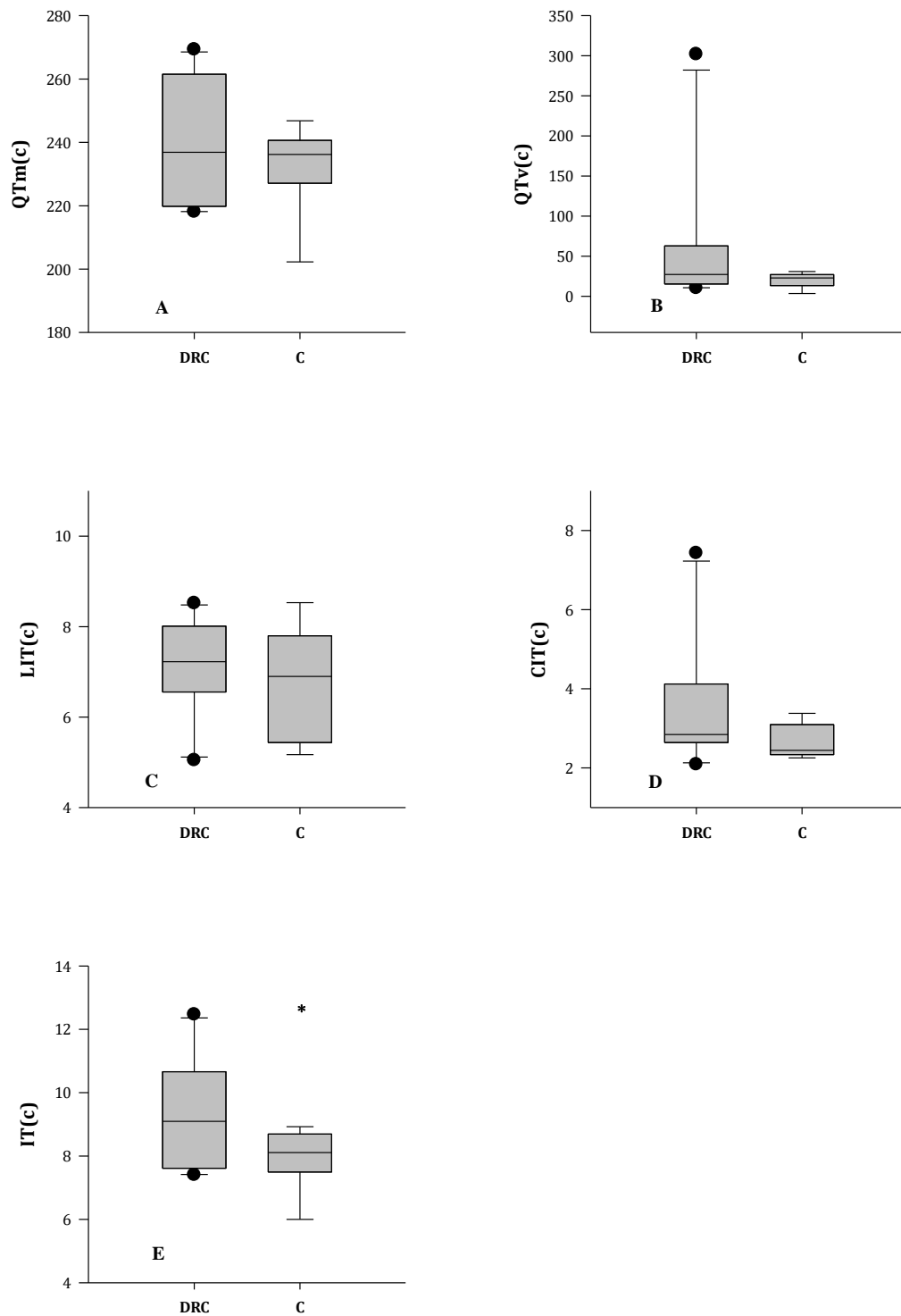


Fig.2. Box plots representando as medianas, intervalos interquartis e amplitude de (A) QT médio, (B) QT variância, (C) instabilidade a longo prazo, (D) instabilidade a curto prazo e (E) instabilidade total em cães com doença renal crônica (DRC) e animais controle (C). Resultados calculados a partir de intervalos QT corrigidos pela frequência cardíaca. Outliers são mostrados. * $P < 0,05$.

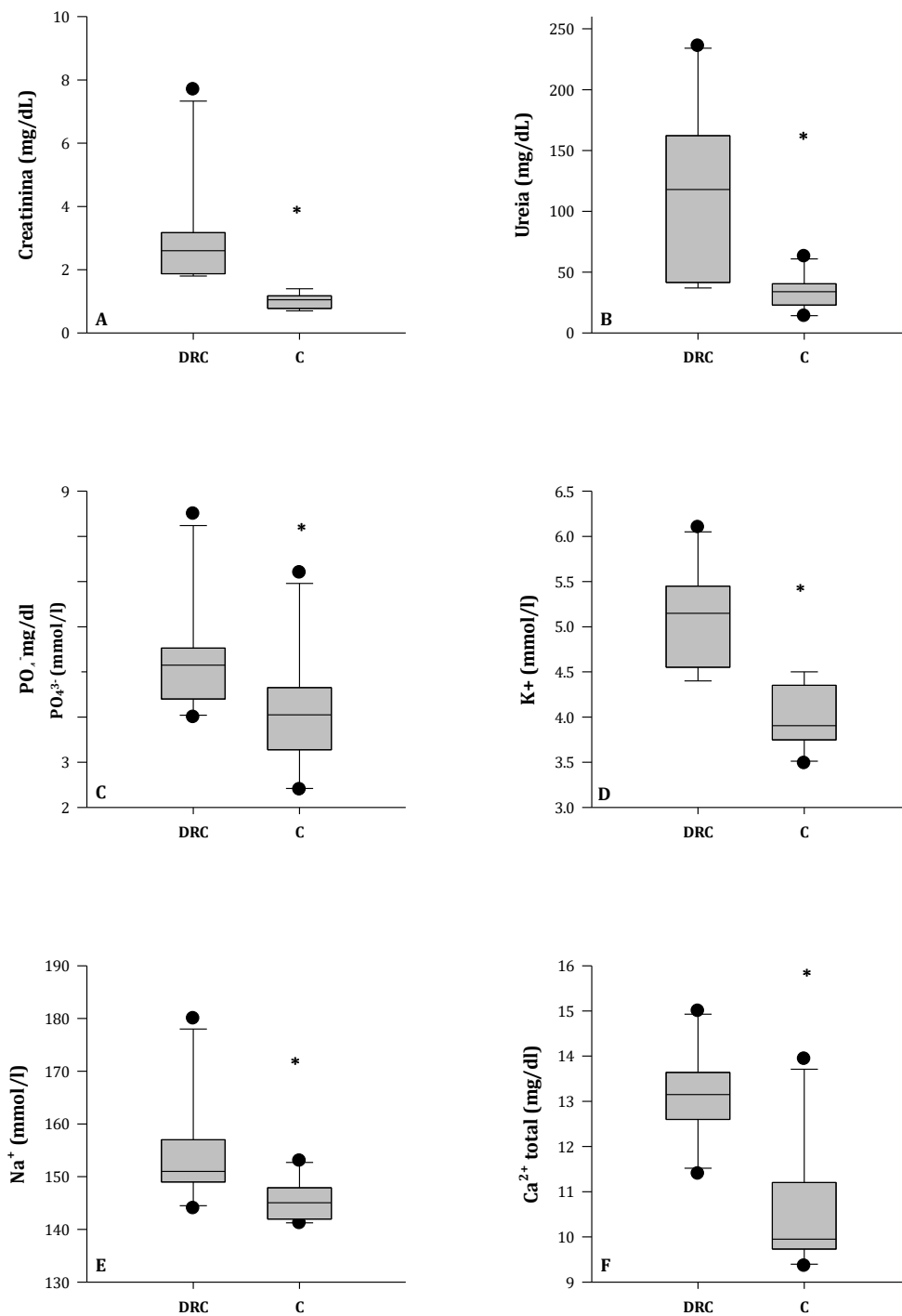


Fig.3. Box plots representando as medianas, intervalos interquartis e amplitude de (A) concentração sérica da creatinina, (B) concentração sérica de uréia, (C) concentração sérica de fósforo (PO_4^{3-}), (D) concentração sérica de potássio (K^+), (E) concentração sérica do sódio (Na^+), (F) concentração sérica de cálcio total (Ca^{++}). * $P < 0,05$.

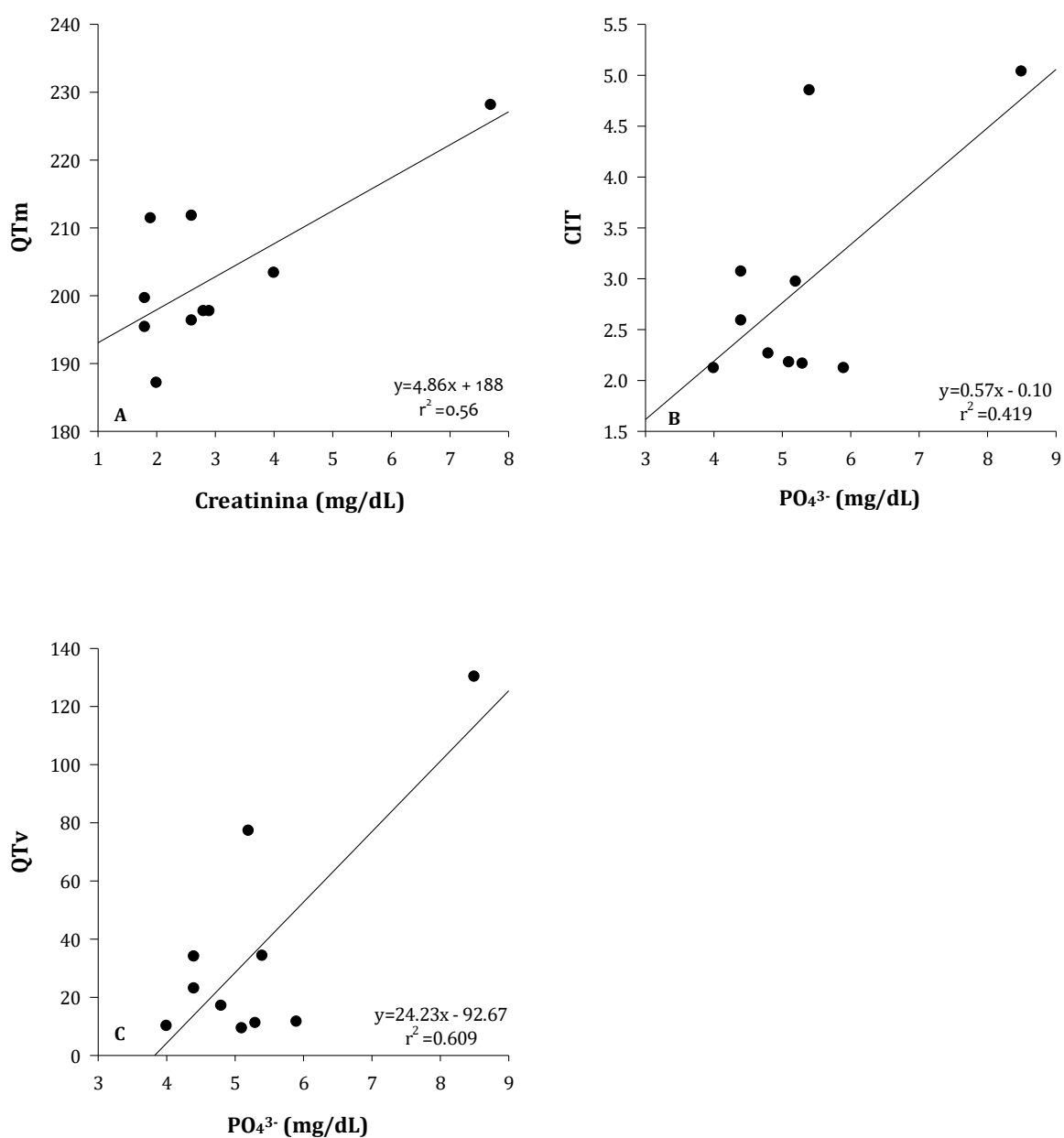


Fig.4. Gráficos correspondentes as correlações entre os parâmetros bioquímicos com as variáveis da instabilidade do intervalo QT do grupo DRC. **(A)** concentração de creatinina e o QTm. **(B)** concentração de (PO_4^{3-}) e CIT. **(C)** concentração de (PO_4^{3-}), e QTv(c).

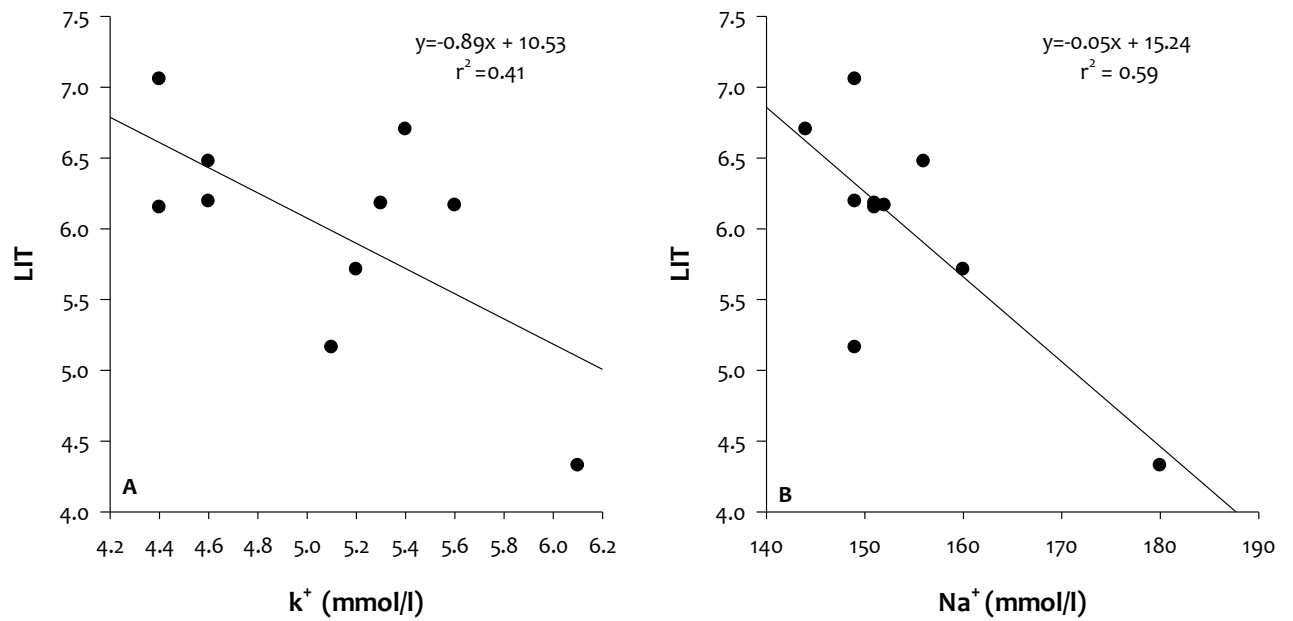


Fig.5. Gráficos correspondentes as correlações entre os parâmetros bioquímicos com as variáveis da instabilidade do intervalo QT do grupo DRC. (A) concentração de K^+ e LIT, (B) concentração de Na^+ e LIT.

ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA PESQUISA VETERINÁRIA BRASILEIRA

1. Os artigos devem ser organizados em **TÍTULO, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES** (de preferência os últimos três separadamente), **Agradecimentos, Declaração de conflito de interesse e Referências:**
 - a. O **TÍTULO** deve ser conciso e indicar o conteúdo do artigo; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.
 - b. **O(s) Autor(es) com numerosos primeiros nomes e sobrenomes, deve(m) padronizar o seu “nome para publicações científicas”,** como por exemplo: Cláudio Severo Lombardo de Barros, escreve Cláudio S.L. Barros ou Barros C.S.L.; Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa ou Riet-Correa F. **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores.** O autor para correspondência deve ser um autor que garanta o contato com o Conselho Editorial da PVB. Asteriscos de chamadas para o rodapé não devem ser sobrescritos.
 - c. O **Cabeçalho do ABSTRACT** deve conter além dos nomes dos autores abreviados invertido, o ano, o **TÍTULO**, o endereço postal do laboratório (inclusive o CEP) ou instituição principal onde foi desenvolvida a pesquisa. Endereços postais brasileiros não devem ser traduzidos para o inglês, mesmo em artigos escritos na língua inglesa, a fim de evitar dificuldade na postagem. Deve-se conferir os nomes dos autores do artigo e do Cabeçalho do Abstract para evitar discrepâncias.
 - d. O **Rodapé da primeira página** deve conter os endereços profissionais postais completos dos autores (evitando-se traços horizontais), na língua do país do respectivo autor (em português, espanhol, inglês) e seus e-mails; o e-mail do autor para correspondência deve ser sublinhado. Os sinais de chamada para os nomes dos autores devem ser números arábicos, colocados em sobrescrito, sem o uso automático de “Inserir nota de fim”, do Word (essas chamadas devem ser contínuas por todo artigo, isto é, em todas as notas de rodapé das outras páginas).
 - e. O **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO, mas pode ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que devem incluir termos do título, por não se tratar somente de “ADDITIONAL INDEX TERMS”.
 - f. O **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “TERMOS DE

INDEXAÇÃO” que incluem termos do título, por não se tratar somente de “TERMOS DE INDEXAÇÃO ADICIONAIS”.

- g. A **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal e deve finalizar com a indicação do objetivo do artigo.
 - h. **MATERIAL E MÉTODOS** deve reunir a totalidade dos dados que permitam o desenvolvimento de trabalho semelhante por outros pesquisadores.
 - i. Em **RESULTADOS** devem ser apresentados concisamente os dados obtidos.
 - j. Na **DISCUSSÃO** devem ser confrontados os resultados diante da literatura. Não convém mencionar artigos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los.
 - k. **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados obtidos e devem ser apresentados em diferentes parágrafos (uma Conclusão somente deve ser apresentada em parágrafo único).
 - l. Os **Agradecimentos** não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé; devem ser sucintos e colocados antes da Declaração de conflito de interesse e da Lista de Referências.
 - m. A **Declaração de conflito de interesse** é obrigatória e deve ser mencionada nos casos positivos ou negativos; deve ser sucinta e colocada imediatamente antes da Lista de Referências.
 - n. A Lista de **REFERÊNCIAS** deve incluir todas as citações apresentadas no texto e que tenham servido como fonte para consulta. A Lista deve ser ordenada alfabética e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido de todos os demais autores (em caixa alta e baixa), do ano, do título da publicação citada, e abreviado (por extenso em casos de dúvida) o nome do periódico. Sugerimos consultar exemplos dos últimos fascículos. (Notem: (1) As Referências citadas no texto devem ser colocadas em ordem cronológica, mas alfabética tratando-se de referências do mesmo ano; (2) Quando utilizados programas de formatação (p.ex. Endnote X7), remover o fundo automático cinzento antes da submissão, para não dificultar eventuais correções.
2. **Na elaboração do texto devem ser atendidas as seguintes normas:**
- a. Fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples; página formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), texto corrido em uma coluna justificada, com as Legendas das Figuras no final (logo após a Lista de REFERÊNCIAS) sem repetir as legendas junto com as Figuras.

- b. **ABSTRACT** e **RESUMO** serão escritos em um só parágrafo corrente e não devem conter citações bibliográficas.
- c. A redação dos artigos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal.
- d. Os nomes científicos usados no manuscrito devem ser apresentados por extenso (p.ex. *Palicourea marcgravii*), no início de cada capítulo (**TÍTULO, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO**, etc.), quando aparecem pela primeira vez, seguido da abreviação do gênero (p.ex. *P. marcgravii*).
- e. Nos títulos dos **Quadros** e nas **Legendas das Figuras** os nomes científicos devem ser apresentados por extenso, já que estes são independentes do texto.
- f. No texto, os sinais de chamada para notas de rodapé devem ser números arábicos colocados em sobrescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, sem o uso do “Inserir nota de fim”, do Word. Notem: para evitar a separação em duas linhas, os numerais devem ser apresentados junto com suas unidades, ou seja, sem espaçamento, por exemplo: 100ppm, 10mm, 50cm, 18x10cm, ($P < 0,05$), 15h. A abreviação de número é "nº" e não “n°” ; grau Celsius é “ °C” e não “°C”.
- g. Os Quadros (não usar o termo Tabela) e as Figuras devem ser citados no texto, pelos respectivos números, em ordem crescente e devem ser submetidos separadamente do texto!
- h. Siglas e abreviações das instituições, ao aparecerem pela primeira vez, deverão ser colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso
- i. Citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”, p.ex. (Caldas 2005); artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois (Pedroso & Pimentel 2013); e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano (Brito et al. 2015); se dois artigos não se distinguirem, a diferenciação será feita através do acréscimo de letra minúscula ao ano (Barros 2017a, 2017b). A ordem de citação deve ser cronológica (Barbosa et al. 2003, Armien et al. 2004).
- j. **Recomenda-se consultar na íntegra todos os artigos citados**; se isto não for possível, deve-se colocar no texto a referência original (não consultada na íntegra)

seguida do ano, p.ex. (Bancroft 1921); na Lista de Referências deve ser incluída a referência original como: Bancroft 1921. título. ... periódico. (Apud Suvarna & Layton 2013). A referência consultada também deve ser incluída na Lista de Referências.

- k. O uso de “comunicação pessoal” e de “dados não publicados” deve ser feito apenas em casos excepcionais; no texto com citação de Nome e Ano, e na Lista de Referências como: Barbosa 2016. Comunicação pessoal (Universidade Federal do Pará, campus Castanhal).
 - l. As **Legendas das Figuras** devem conter informações suficientes para sua compreensão (independente do texto); e devem ser precedidas de “Fig.” seguida do número sem espaço, p.ex. “Fig.8. ...”. Para elaboração das legendas sugerimos consultar exemplos nos últimos fascículos. (Notem: Na legenda de Figuras compostas deve-se colocar a letra de cada “subfigura” em **negrito** com parênteses claros antes do texto correspondente e devem ser mencionados letras ou sinais, que estão dentro de cada “subfigura”, em parênteses e claros após o respectivo texto da legenda.)
 - m. O Título dos **Quadros** devem ser em **negrito**, sem ponto, e a “garganta” (título das colunas) deve ser escrita em claro e separada por dois traços longos horizontais; o Título dos Quadros e da “garganta” devem ser escritas em caixa alta e baixa. Os Quadros (não usar o termo Tabela) devem conter os resultados mais relevantes. Não há traços verticais, nem fundos cinzentos; excepcionalmente pode conter traços horizontais. Os sinais de chamada serão alfabéticos, começando, com “a” em cada Quadro. As chamadas de rodapé deverão ser lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda; e devem evitar números arábicos. Os títulos não têm ponto no final, ao passo que as legendas terminam com um ponto. Os Quadros devem ser apresentados em Word e ser editáveis, a fim de inserirmos eventuais alterações de apresentação, dentro das normas da revista.
 - n. Dados complexos devem ser expressos por Gráficos (devem ser chamados de Figuras). Os gráficos devem ser produzidos em 2D, **sem fundo e sem linhas horizontais**. Em gráficos contendo texto a fonte deve ser Cambria tamanho 10.
3. **Apresentação das Figuras**
- a. As figuras devem ser salvas em 300dpi, arquivo TIF.

- b. Enviar cada figura separadamente.
 - c. Identificar as figuras em ordem conforme a menção no texto.
 - d. As figuras solitárias devem ter seus arquivos identificados como (Fig.1, Fig.2 ...).
 - e. As figuras que serão destinadas a formar uma prancha devem ter seus arquivos identificados como (Fig.1A, Fig.1B ...). As pranchas devem ser compostas por múltiplas subfiguras. Imagens destinadas a uma prancha devem ser de mesmo tamanho.
 - f. Para micrografias usar, de preferência, barras de escala para indicar o aumento; apresentar na legenda sempre o método de coloração e a objetiva, p. ex.: HE, obj.40x.
 - g. As legendas de figuras devem conter inicialmente o que se observa na imagem, seguida das informações adicionais (Formato típico da legenda: Fig.1. (A) Descrição da imagem. Diagnóstico, órgão ou tecido, espécie animal, número do caso. Método de coloração e objetiva.).
 - h. As legendas de figuras devem ser apresentadas junto com o texto do artigo, após as Referências.
4. **Todas as referências citadas no texto devem ser incluídas na Lista de Referências e vice-versa; na revisão final do artigo pelos autores, antes da submissão, isto deve ser conferido criteriosamente, para evitar discrepâncias (o sistema ScholarOne bloqueia automaticamente artigos com discrepâncias).**

Exemplos de Referências

○ Artigos publicados em periódicos:

Martins K.P.F., Fonseca T.R.S., Silva E.S., Munhoz T.C.P., Dias G.H.S., Galiza G.J.N., Oliveira L.G.S. & Boabaid F.M. 2018. Bócio em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 38(6):1030-1037.

Rondelli L.A.S., Silva G.S., Bezerra K.S., Rondelli A.L.H., Lima S.R., Furlan F.H., Pescador C.A. & Colodel E.M. 2017. Doenças de bovinos no Estado de Mato Grosso diagnosticadas no Laboratório de Patologia Veterinária da UFMT (2005-2014). Pesq. Vet. Bras. 37(5):432-440.

Hooiveld M., Smit L.A., Wouters I.M., Van Dijk C.E., Spreeuwenberg P., Heederik D.J. & Yzermans C.J. 2016. Doctor-diagnosed health problems in a region with a high density of concentrated animal feeding operations: a cross-sectional study. *Environ. Health* 17:15-24.

(Notem: Os iniciais dos autores devem ser colocados sem espaço. O sinal “&” é usado para separar o penúltimo do último autor. As primeiras letras das palavras do título de artigos publicados em periódicos científicos devem ser de preferência minúsculas. A palavra “Revista” deve ser abreviada como “Revta” em diferença a “Rev.”, do inglês “Review”. Deve-se indicar o número do respectivo volume do periódico e, se possível, também do fascículo. Somente abreviações tem um ponto, exceto as que terminam com a última letra da palavra em extenso. O traço entre as páginas é curto (-) e não comprido. Não devem ser usados “pontovírgulas” (;) em lugar de vírgulas.

○ Livros:

Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro, p.305-348.

Marsh P. & Martin M. 1992. Oral Microbiology. 3rd ed. Chapman and Hall, London, p.167-196.

(Notem: A primeira letra de termos do título de livros deve ser maiúscula. Devem ser mencionadas as páginas que foram consultadas, em vez do total de páginas do livro.

○ Capítulos de livros:

Barros C.S.L. 2007. Doenças víricas: leucose bovina, p.159-169. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. (Eds), Doenças de Ruminantes e Equídeos. Vol.1. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria.

Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. 2012. Plantas que afetam o funcionamento do coração, p.27-94. In: Ibid. (Eds), Plantas Tóxicas do Brasil para Animais de Produção. 2ª ed. Helianthus, Rio de Janeiro.

(Notem: As primeiras letras das palavras do título de capítulos de livros são minúsculas, mas as de livros são maiúsculas.)

○ Dissertações e Teses:

Rech R.R. 2007. Alterações no encéfalo de bovinos submetidos à vigilância das encefalopatias espongiformes transmissíveis. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria. 228p.

(Notem: (1) Deve-se evitar citações de Dissertações ou Teses; deve-se preferir citar artigos baseados nas mesmas e publicados em periódicos científicos que são de mais fácil acesso. (2) Não deve-se tentar de publicar o texto de Dissertação ou Tese praticamente na íntegra sem escrever um artigo conciso de seus resultados.)

○ Resumos publicados em eventos:

Mendonça F.S., Almeida V.M., Albuquerque R.F., Chaves H.A.S., Silva Filho G.B., Braga T.C., Lemos B.O. & Riet Correa F. 2016. Paralisia laríngea associada à deficiência de cobre em caprinos no semiárido de Pernambuco (IX Endivet, Salvador, BA). Pesq. Vet. Bras. 36(Supl.2):50-51. (Resumo)

Pierezan F., Lemos R.A.A., Rech R.R., Rissi D.R., Kommers G.D., Cortada V.C.L.M., Mori A.E. & Barros C.S.L. 2007. Raiva em equinos. Anais XIII Encontro Nacional de Patologia Veterinária, Campo Grande, MS, p.145-146. (Resumo)

(Notem: Evitar na consulta o uso de Resumos ao invés de artigos na íntegra!)